

02. 8. 2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

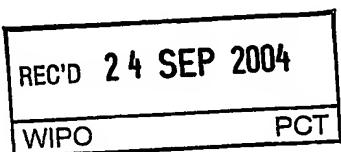
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 7月30日

出願番号  
Application Number: 特願2003-282696

[ST. 10/C]: [JP2003-282696]

出願人  
Applicant(s): 宇部興産株式会社

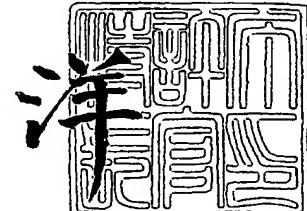


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



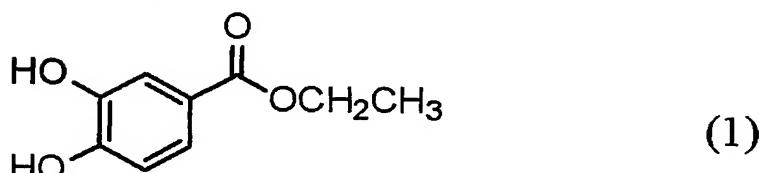
【書類名】 特許願  
【整理番号】 TSP030703  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D239/88  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 西野 繁栄  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 弘津 健二  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 島 秀好  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 小田 広行  
【発明者】  
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5  
宇部興産株式会社 宇部研究所内  
【氏名】 鈴木 忍  
【特許出願人】  
【識別番号】 000000206  
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社  
【代表者】 常見 和正  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 012254  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

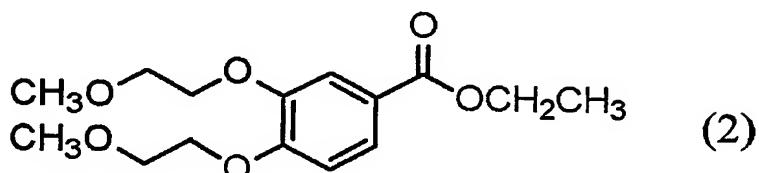
(A) 塩基の存在下、式 (1)

【化1】



で示される3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを有機溶媒中で反応させて、式 (2)

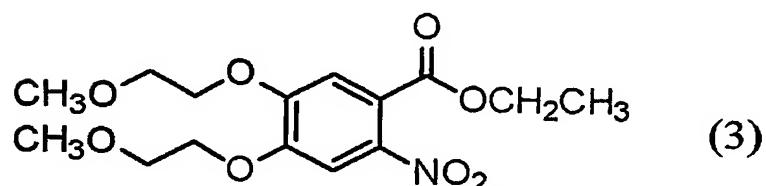
【化2】



で示される3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする第一工程、

(B) 次いで、硫酸の存在下、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを反応させて、式 (3)

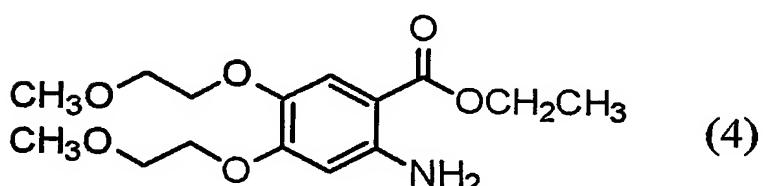
【化3】



で示される4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルとする第二工程、

(C) 更に、金属触媒の存在下、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを反応させて、式 (4)

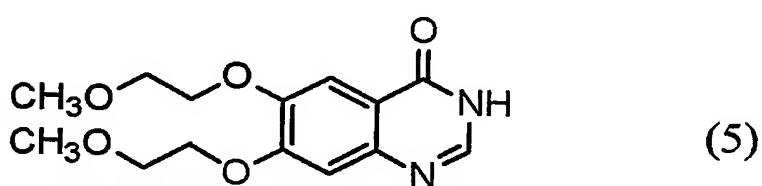
【化4】



で示される2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする第三工程、

(D) そして、カルボン酸アンモニウムの存在下、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸誘導体とを反応させて、式 (5)

【化5】



で示される6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする第四工程、  
を含んでなることを特徴とする、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法。

【請求項 2】

第二工程における反応温度が45～75℃である請求項1記載の6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法。

【請求項3】

第四工程で用いるギ酸誘導体が、オルトギ酸エステルである請求項1記載の6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法。

【請求項4】

第四工程で用いるカルボン酸アンモニウムが、酢酸アンモニウムである請求項1記載の6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法。

【書類名】明細書

【発明の名称】6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法

【技術分野】

【0001】

本発明は、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを製造する方法に関する。6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンは、抗癌剤として有用な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチルフェニル)アミノキナゾリン塩酸塩の重要な合成中間体である。

【0002】

【特許文献1】米国特許第5,747,498号明細書

【背景技術】

【0003】

従来、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを製造する方法としては、例えば、テトラブチルアンモニウムアイオダイドの存在下、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルとメシル酸メトキシエチルとを反応させて3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとし、次いで、硫酸一硝酸の混酸でニトロ化して4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得、更に、メタノール中、白金／炭素触媒の存在下、水素で還元して2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル遊離塩基とし、そして、ギ酸アンモニウムの存在下、ホルムアミドを反応させて、総合収率68% (3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル基準) で6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを製造する方法が知られている（例えば、特許文献2参照）。しかしながら、この方法では、高価なテトラブチルアンモニウムアイオダイドやメシル酸メトキシエチル、更には催奇性のあるホルムアミドを使用しなければならない上に、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル基準の総合収率が低いという問題点があり、工業的な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法としては不利であった。

【0004】

【特許文献2】特開2002-293773号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを高収率で得る、工業的に好適な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法を提供するものである。

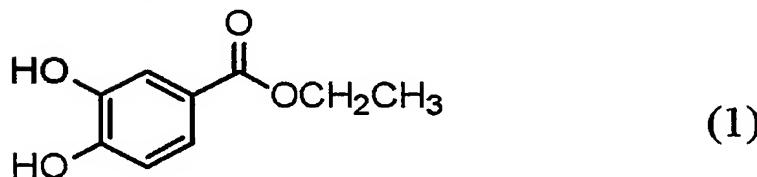
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の課題は、(A) 塩基の存在下、式(1)

【0007】

【化1】

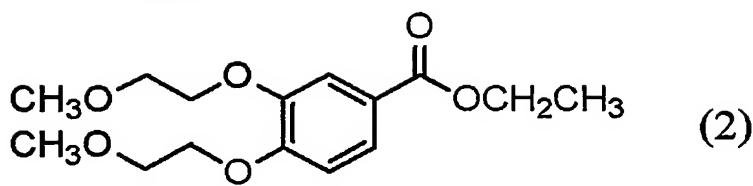


【0008】

で示される3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを有機溶媒中で反応させて、式(2)

【0009】

【化2】



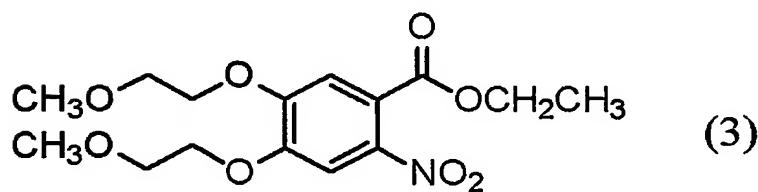
【0010】

で示される3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする第一工程、

(B) 次いで、硫酸の存在下、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを反応させて、式(3)

【0011】

【化3】



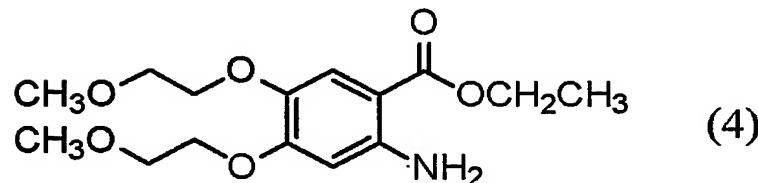
【0012】

で示される4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルとする第二工程、

(C) 更に、金属触媒の存在下、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを反応させて、式(4)

【0013】

【化4】



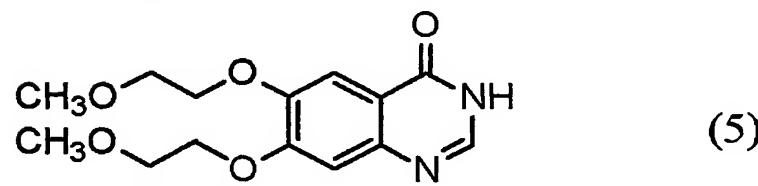
【0014】

で示される2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする第三工程、

(D) そして、カルボン酸アンモニウムの存在下、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸誘導体とを反応させて、式(5)

【0015】

【化5】



【0016】

で示される6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする第四工程、

を含んでなることを特徴とする、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法によって解決される。

【発明の効果】

【0017】

本発明により、簡便な方法によって、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを高収率で得る、工業的に好適な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法を提供することが出来る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0018】

## (A) 第一工程

本発明の第一工程は、塩基の存在下、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを有機溶媒中で反応させて、3,4-(2-メトキシエトキシ)安息エチルとする工程である。

## 【0019】

本発明の第一工程において使用する2-クロロエチルメチルエーテルの使用量は、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0～20モル、更に好ましくは1.1～10モル、特に好ましくは1.1～5.0モルである。

## 【0020】

本発明の第一工程において使用する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、更に好ましくはアルカリ金属炭酸塩、特に好ましくは炭酸カリウムが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

## 【0021】

前記塩基の使用量は、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0～20モル、更に好ましくは1.1～10モル、特に好ましくは1.1～5.0モルである。

## 【0022】

本発明の第一工程において使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられるが、好ましくはケトン類、ニトリル類、アミド類が使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

## 【0023】

前記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1gに対して、好ましくは1～100g、更に好ましくは2～20gである。

## 【0024】

本発明の第一工程は、例えば、不活性ガスの雰囲気下、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル、2-クロロエチルメチルエーテル、塩基及び有機溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20～200℃、更に好ましくは40～120℃であり、反応圧力は特に制限されない。

## 【0025】

本発明の第一工程によって3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息エチルが得られるが、これは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって、一旦単離・精製した後に第二工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は第二工程で使用する溶媒に切り換えた後に、第二工程に使用しても構わない。

## 【0026】

## (B) 第二工程

本発明の第二工程は、硫酸の存在下、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを反応させて、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルとする工程である。

## 【0027】

本発明の第二工程において使用する硝酸の量は、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0～50モル、更に好ましくは2.0～10モルである。なお、硝酸の濃度は、好ましくは40～90質量%、更に好ましくは50～70質量%である。

## 【0028】

本発明の第二工程は溶媒の存在下で行うのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸類が挙げられるが、好ましくは酢酸が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

## 【0029】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1gに対して、好ましくは1～50g、更に好ましくは1.1～20gである。

## 【0030】

本発明の第二工程は、例えば、不活性ガスの雰囲気下、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル、硝酸、硫酸及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20～90℃、更に好ましくは30～80℃、特に好ましくは45～75℃であり、反応圧力は特に制限されない。

## 【0031】

本発明の第二工程によって4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルが得られるが、これは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製した後に第三工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は第三工程で使用する溶媒に切り換えた後に、第三工程に使用しても構わない。

## 【0032】

## (C) 第三工程

本発明の第三工程は、金属触媒の存在下、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを反応させて、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする工程である。

## 【0033】

本発明の第三工程において使用する金属触媒としては、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくともひとつの金属原子を含むものであり、具体的には、例えば、パラジウム／炭素、パラジウム／硫酸バリウム、水酸化パラジウム／炭素、白金／炭素、硫化白金／炭素、パラジウム-白金／炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられるが、好ましくはパラジウム／炭素、硫化白金／炭素、ラネーニッケルが使用される。なお、これらの金属触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

## 【0034】

前記金属触媒の使用量は、金属原子換算で、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル1gに対して、好ましくは0.1～1000mg、更に好ましくは0.5～500mgである。

## 【0035】

前記水素の使用量は、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは3～50モル、更に好ましくは3～10モルである。

## 【0036】

本発明の反応は溶媒の存在で行うのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等のカルボン酸エステル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メチレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、カルボン酸エステル類

、更に好ましくはメタノール、エタノール、が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

#### 【0037】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル1gに対して、好ましくは1~100g、更に好ましくは2~30gである。

#### 【0038】

本発明の反応は、例えば、水素ガスの存在下（不活性ガスで希釈されていても良い）にて、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル、金属触媒及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0~300℃、更に好ましくは20~200℃であり、反応圧力は、好ましくは0.1~10MPa、更に好ましくは0.1~2MPaである。

#### 【0039】

なお、最終生成物である2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルは、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製した後に第四工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は第四工程で使用する溶媒に切り換えた後に、第四工程に使用しても構わない。

#### 【0040】

##### (D) 第四工程

本発明の第四工程は、カルボン酸アンモニウムの存在下、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸誘導体とを反応させて、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程である。

本発明の反応において使用するギ酸誘導体としては、例えば、ギ酸；ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル類；オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。

#### 【0041】

前記ギ酸誘導体の使用量は、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0~30モル、更に好ましくは1.1~10モルである。

#### 【0042】

本発明の反応において使用するカルボン酸アンモニウムとしては、例えば、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム等の脂肪族カルボン酸アンモニウム類；安息香酸、ジクロロ安息香酸等の芳香族カルボン酸アンモニウム類が挙げられるが、好ましくは脂肪族カルボン酸アンモニウム、更に好ましくはギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、特に好ましくは酢酸アンモニウムである。なお、これらのカルボン酸アンモニウムは、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

#### 【0043】

前記カルボン酸アンモニウムの使用量は、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0~30モル、更に好ましくは1.1~10モルである。

#### 【0044】

本発明の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；ベンゼン、トルエン、キレン、メチレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類

; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、N,N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

#### 【0045】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1gに対して、好ましくは0~50g、更に好ましくは0~20g、特に好ましくは0~5gである。

#### 【0046】

本発明の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、カルボン酸アンモニウム、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル、ギ酸誘導体及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは40~200℃、更に好ましくは50~150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

#### 【0047】

なお、最終生成物である6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンは、反応終了後、例えば、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

#### 【0048】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0049】

##### (3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1300g(7.14mol)、2-クロロエチルメチルエーテル2324g(21.4mol)、炭酸カリウム2958g(21.4mol)及びN,N'-ジメチルホルムアミド6500mlを加え、攪拌しながら90~100℃で9時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後に濾過し、アセトン6500mlで洗浄した。次いで、濾液を濃縮後、酢酸エチル3900ml及び飽和炭酸ナトリウム水溶液3900mlを加えて分液し、有機層(酢酸エチル層)を飽和塩化ナトリウム水溶液3900mlで2回洗浄し、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを含有する混合液を得た。該混合液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルが2023g生成していた(反応収率:95%)。この混合液に酢酸3939mlを加えた後、減圧下で濃縮して酢酸エチルを留去し、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを含有する酢酸溶液を得た。

#### 【実施例2】

#### 【0050】

##### (4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、実施例1で合成した3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル2023g(6.78mol)を含有する酢酸溶液を加え、室温にて攪拌しながら、ゆるやかに濃硫酸318g(3.18mol)を滴下した。その後、60~70℃まで昇温して、攪拌しながらゆるやかに69質量%硝酸1857g(20.34mol)を滴下し、同温度にて2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、20質量%塩化ナトリウム水溶液5200ml及びトルエン5200mlを加えて分液し、有機層(トルエン層)を1mol/l水酸化ナトリウム7800mlで2回、20質量%塩化ナトリウム水溶液7800mlで2回の順で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮し、橙色液体として、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル2328gを得た(単離収率:100%)。

#### 【実施例3】

#### 【0051】

##### (2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、実施例2で

合成した4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル2328g(6.78mol)、2質量%白金／炭素118g(50wt%品(エヌ・イー・ケムキャット製)；白金属原子として6.0mmmol)及びメタノール9440mlを加え、水素雰囲気下、攪拌しながら50~60℃で6時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、橙色液体として2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1960gを得た(単離収率：92%)。

#### 【実施例4】

##### 【0052】

(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、実施例3で合成した2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1600g(5.11mol)、オルトギ酸メチル1626g(15.3mol)、酢酸アンモニウム1181g(15.3mol)及びメタノール4800mlを加え、攪拌しながら還流条件下(60~70℃)で7時間反応させた。反応終了後、反応液を60℃まで冷却しメタノール4800mlを加えて同温度で30分間攪拌、更に0~5℃まで冷却し1時間攪拌した。その後、濾過して、白色結晶として、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オン1373gを得た(単離収率：91%)。

なお、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル基準の総合収率は80%であった。

#### 【産業上の利用可能性】

##### 【0053】

本発明は、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを製造する方法に関する。6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンは、抗癌剤として有用な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチニルフェニル)アミノキナゾリン塩酸塩の重要な合成中間体である。

**【書類名】要約書****【要約】**

**【課題】** 本発明の課題は、簡便な方法によって、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルから、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを高収率で得る、工業的に好適な6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法を提供するものである。

**【解決手段】** 本発明の課題は、

(A) 塩基の存在下、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを有機溶媒中で反応させて、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする第一工程、

(B) 次いで、硫酸の存在下、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを反応させて、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルとする第二工程、

(C) 更に、金属触媒の存在下、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを反応させて、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする第三工程、

(D) そして、カルボン酸アンモニウムの存在下、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸誘導体とを反応させて、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする第四工程、

を含んでなることを特徴とする、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法によって解決される。

**【選択図】** なし

## 認定・付加情報及

特許出願の番号	特願2003-282696
受付番号	50301262702
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 7月31日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成15年 7月30日
-------	-------------

特願 2003-282696

出願人履歴情報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住所 山口県宇部市大字小串1978番地の96  
氏名 宇部興産株式会社